

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PCT

世界知的所有権機関

国際事務局



特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 A61K 45/08, 31/485, 9/08 A61K 47/10, 47/46, 31/55	A1	(11) 国際公開番号 WO 91/15241 (43) 国際公開日 1991年10月17日 (17. 10. 1991)
(21) 国際出願番号 PCT/JP91/00413 (22) 国際出願日 1991年3月29日 (29. 03. 91) (30) 優先権データ 特願平2/81180 1990年3月30日 (30. 03. 90) JP (71) 出願人; および (72) 発明者 森本 雅憲 (MORIMOTO, Yasunori) [JP/JP] 〒350-02 埼玉県坂戸市西坂戸四丁目7番22号 Saitama, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 杉林 堅次 (SUGIBAYASHI, Kenji) [JP/JP] 〒350-02 埼玉県坂戸市西坂戸四丁目9番22号 Saitama, (JP) 小林 晃二 (KOBAYASHI, Kouji) [JP/JP] 〒123 東京都足立区新田三丁目6番19号 東光薬品工業株式会社内 Tokyo, (JP) 草野 尚 (KUSANO, Hisashi) [JP/JP] 〒362 埼玉県上尾市大字小敷谷77-1 西上尾第2団地2-19-304 Saitama, (JP) (74) 代理人 弁理士 稲木 次之, 外 (INAGI, Tsugiyuki et al.) 〒102 東京都千代田区麹町四丁目1番地 西筋ビル6階 Tokyo, (JP)		(81) 指定国 AT (欧州特許), AU, BE (欧州特許), CA, CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), IT (欧州特許), KR, LU (欧州特許), NL (欧州特許), NO, SE (欧州特許), SU, US. 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title : PERCUTANEOUSLY ABSORBABLE COMPOSITION OF NARCOTIC AND NONNARCOTIC ANALGESICS (54) 発明の名称 麻薬性及び非麻薬性鎮痛剤の経皮吸収組成物 <p>塩酸モルヒネの皮膚透過性に及ぼす l-メントールとエタノールの効果 c</p> (57) Abstract A percutaneously absorbable preparation comprising a narcotic analgesic of a low percutaneous absorbability such as morphine hydrochloride or sulfate, a nonnarcotic analgesic such as eptazocine hydrobromide, a percutaneous absorption promoter, and a percutaneous absorption promoter aid.		

(57) 要約

経皮吸収性の低い塩酸モルヒネ，硫酸モルヒネ等の麻薬性及び臭化水素酸エブタゾシンのような非麻薬性鎮痛剤を経皮吸収促進剤と経皮吸収促進助剤とを組み合わせることにより、これらの薬剤を経皮吸収性製剤としての利用できるようにしたものである。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AT	オーストリア	ES	スペイン	ML	マリ
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	MN	モンゴル
BB	バルバドス	FR	フランス	MR	モーリタニア
BE	ベルギー	GA	ガボン	MW	マラウイ
BF	ブルキナ・ファソ	GI	ギニア	NL	オランダ
BG	ブルガリア	GB	イギリス	NO	ノルウェー
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	PL	ポーランド
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	RO	ルーマニア
CA	カナダ	IT	イタリア	SD	スーダン
CF	中央アフリカ共和国	JP	日本	SE	スウェーデン
CG	コンゴ	KP	朝鮮民主主義人民共和国	SN	セネガル
CH	スイス	KR	大韓民国	SU	ソビエト連邦
CI	コート・ジボアール	LI	リヒテンシュタイン	TD	チャド
CM	カメルーン	LK	スリランカ	TG	トゴ
CS	チェコスロバキア	LU	ルクセンブルグ	US	米国
DE	ドイツ	MC	モナコ		
DK	デンマーク	MG	マダガスカル		

明 細 書

麻薬性及び非麻薬性鎮痛剤の経皮吸収組成物

技 術 分 野

本発明は、モルヒネ或いはその塩類又は塩基類に代表される鎮痛剤等の経皮吸収性製剤に関するものである。

背 景 技 術

モルヒネ或いはその塩類に代表される麻薬性鎮痛剤やエプタゾシン等の非麻薬性鎮痛剤は、術後及び癌性疼痛の緩和等を目的として注射或いは経口的に投与されている。

しかしながらかかる注射剤の場合は、一般に第三者による投与を必要とするため在宅療法が難しく、さらにモルヒネのように作用時間が短い薬物では投与頻度が増加するので激痛時に投与が難しいという欠点がある。

また経口投与剤は、投与や使用の簡便化を目的に開発され、注射剤の欠点をいくつか克服しているが、作用時間に関してはあまり改善されておらず、徐放化のために製剤的工夫を凝らしても消化器内の製剤の移行性、滞留性の制御が難しく、持続性には限界がある。

さらに癌末期患者の中には抗癌剤の副作用である嘔吐や吐き気のために鎮痛剤が経口投与できない者も多い。

一方、経皮適用製剤は、1回の投与で24時間～1週間程度の薬効の持続性が期待できると共に、経口投与が不可能な患者にも適用できる。

一般に薬物の経皮吸収性は低く、モルヒネやその塩類を始めとする鎮痛剤も例外ではない。

薬物の経皮吸収の主なバリアーは角質層にあり、角質層の脂質等に対して促進剤が経皮吸収性を高めるものとして種々の進剤が開発されてきたが、角質層に作用する単純な吸収促進剤やその組み合わせだけでは、角質層以外の表皮の薬物透過性がバリアーとなることからあまり優れたものが開発されていない。

そこで本発明者達は、かかる従来技術の欠点に鑑み、従来注射剤又は経口剤と

してしか利用されなかったモルヒネ等の鎮痛剤を軟膏，クリーム，テープ剤，プラスター剤，パッチ剤，パップ剤等の経皮吸収形式の外用剤への利用を鋭意検討した結果本発明を見い出し完成させたものである。

発 明 の 開 示

本発明は、テルペン類及び／又は精油からなる経皮吸収促進剤と、炭素数が1～5の低級アルコールからなる経皮吸収促進助剤とからなる基剤に麻薬性及び非麻薬性鎮痛剤の経皮吸収組成物を溶解させることにより経皮吸収性製剤ができる。

本発明に使用する麻薬性の鎮痛剤としては、塩酸モルヒネ，塩酸エチルモルヒネ，硫酸モルヒネ，塩酸コカイン，塩酸ペチジン，リン酸コデイン，リン酸ジヒドロコデイン，クエン酸フェンタニール，スフェンタニール，塩酸メペリジン等を用い、非麻薬性の鎮痛剤としては臭化水素酸エプタゾシン，塩酸ブプレノルフィン，酒石酸ブトルファノール若しくはその他の塩類等の非麻薬性の鎮痛剤を用いる。尚、これらの鎮痛剤は塩基性のもので構成しても良い。

経皮吸収促進剤としては、リモネン等の炭化水素系モノテルペン類，*l*-メントール，テルピネオール，ボルネオール等のモノテルペンアルコール，シトラール等のモノテルペンアルデヒド，ヨノン等のモノテルペンケトン，シネオール等のその他のモノテルペン類又はハッカ油，ペパーミント油，ユーカリ油のようなモノテルペンを含む精油を用いる。

経皮吸収促進助剤としては、メチルアルコール，エチルアルコール，プロピルアルコール，ブチルアルコール，アミルアルコール，イソプロピルアルコール等の炭素数1～5の低級アルコールを用いる。

又配合量としては、使用する薬剤の種類により多少異なるが経皮吸収促進剤が1～20重量％で、経皮吸収促進助剤が10～60重量％であるのが好ましい。

尚、その他の経皮吸収促進剤として炭素数8～22個のアルコール，炭素数が8～22個の脂肪酸，炭素数が8～22個の脂肪酸メチル，エチル，ビニル，*n*-プロピル，イソプロピル，プロピレン，*n*-ブチル，イソブチル又はブチレンエステル、炭素数が1～16個の*n*-アルキルピロリドン類及び／又はこれらの混合物を添加し

ても良い。

さらにその他の経皮吸収促進助剤として、水、グリセリン、プロピレングリコール等の炭素数が2～20個の低級グリコール、炭素数が2～5個の低級ケトン又はアルデヒドを添加しても良い。

図面の簡単な説明

第1図から第11図は、本実施例にかかる製剤と比較例の製剤に関する薬剤、経皮吸収促進剤、経皮吸収促進助剤の種類及び量を変えた時の皮膚への薬剤の吸収量の経時的变化を示したグラフである。

作 用

組成物中の経皮吸収促進剤は、皮膚の角質層のバリアー能を物理的に取り除き、皮膚の薬物透過性を高める。

また経皮吸収促進助剤は、薬物の溶解度を高めると共に、薬物透過性を高めることから相乗効果として薬物の吸収性が著しく向上する。

発明を実施するための最良の状態

本発明をより詳細に詳述するために、実施例に従ってこれらを説明する。

実施例-1

以下の表-1に示すような製剤を作成し、これらについて皮膚の透過量の経時的变化を以下に示す皮膚透過試験方法にて比較検討した。

(皮膚透過試験方法)

ヘアレスラット(オス、体重150g、埼玉実験動物協より入手)の腹部摘出皮膚を37°Cに保った2-チャンバー拡散セル(接触面積1.0cm²)に挟み、角質層側に薬物溶液2.5ml、真皮側に水2.5mlを入れ、経時的に10個の拡散セル真皮溶液をサンプリングし、2、4、6、8及び10時間後における皮膚を透過した薬物の量を測定した。結果は、表-2及び図1に示す通りとなった。

単位w% 表-1

試料 成分	本発明1	比較例		
		1	2	3
塩酸モルヒネ	1	1	1	1
β-メントール	5	—	—	5
エタノール	40	—	40	—
水	54	99	59	94

表 - 2 単位: $\mu\text{g}/\text{cm}^2$

経過時間	本発明 1		比較例 1		比較例 2		比較例 3	
	平均	偏差	平均	偏差	平均	偏差	平均	偏差
2	629	20.9	1.72	0.25	3.58	0.52	10.2	3.73
4	1436	87.3	3.43	0.01	10.3	1.54	49.3	0.12
6	1732	90.9	6.34	0.23	23.0	5.59	161	10.1
8	1893	111	12.6	1.78	40.6	11.4	321	20.1
10	—	—	17.1	3.19	73.3	15.1	533	20.0

この結果吸収促進剤として ℓ -メントールを選択し、吸収促進助剤としてエタノールを選択したものが経皮吸収性に優れることが判明した。

実施例 - 2

塩酸モルヒネの皮膚透過性に及ぼす濃度との関係を調べるため以下の表 - 3 に示す製剤を作成し、皮膚透過試験に基づき検討した。

単位: w% 表 - 3

成分	本発明 1	本発明 2	本発明 3
塩酸モルヒネ	1	10	0.01
ℓ -メントール	5	5	5
エタノール	40	40	40
水	54	45	54.99

その結果は図 - 2 及び表 - 4 に示す通り塩酸モルヒネの濃度に対応して経皮吸収されることが判明した。

単位: $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 表 - 4

経過時間	本発明 1		本発明 2		本発明 3	
	平均	偏差	平均	偏差	平均	偏差
2	629	20.9	6256	213	8.45	0.08
4	1436	87.3	14399	671	17.4	0.34
6	1732	90.9	20323	940	27.7	1.03
8	1893	111	24958	1142	35.0	0.63
10	—	—	28410	1580	40.4	0.88

実施例 - 3

表 - 5 に示すように経皮吸収促進剤の種類を変えた製剤を作成し、塩酸モルヒネの経皮吸収性について実施例 - 1 と同一の方法にて比較検討した。

単位：w%

表 - 5

成 分	本 発 明 1	本 発 明 4	本 発 明 5
塩 酸 モ ル ヒ ネ	1	1	1
ℓ - メ ン ト ー ル	5	—	—
テルピネオール	—	5	—
ハッカ油	—	—	5
エタノール	40	40	40
水	54	54	54

その結果第 3 図及び表 - 6 に示すようにいずれの経皮吸収促進剤の場合も塩酸モルヒネの経皮吸収性に優れていたが、特にテルピネオールが一番良かった。

単位： $\mu\text{g}/\text{cm}^2$

表 - 6

経 過 時 間	本 発 明 1		本 発 明 4		本 発 明 5	
	平均	偏差	平均	偏差	平均	偏差
2	629	20.9	1046	44.5	858	65.2
4	1436	87.3	2111	107	1766	64.7
6	1732	90.9	3163	226	2283	73.3
8	1893	111	3884	223	2662	93.8
10	—	—	—	—	3087	100

実施例 - 4

ℓ - メントール - エタノール - 水系からの塩酸モルヒネの皮膚透過性に影響を及ぼすℓ - メントールの濃度の影響を調べるべく、以下の表 - 7 に示すような製剤を作成し、これらの経皮吸収性を検討した。

単位 (w%)

表 - 7

試料 成分	本 発 明			比 較 例	
	6	1	7	4	5
塩 酸 モ ル ヒ ネ	1	1	1	1	1
ℓ - メ ン ト ー ル	2.5	5	10	1	0.1
エタノール	40	40	40	40	40
水	56.5	54	49	58	58.9

その結果図 - 4 及び表 - 8 に示すようにメントールの濃度が 2.5w% の以上の時に皮膚透過性に優れることが判明した。

単位: $\mu\text{g}/\text{cm}^2$

表 - 8

経過時間	本発明 1		本発明 6		本発明 7		比較例 4		比較例 5	
	平均	偏差	平均	偏差	平均	偏差	平均	偏差	平均	偏差
2	629	20.9	292	38.9	524	67.1	0.0	0.0	0.0	0.0
4	1436	87.3	876	47.4	1164	88.0	18.4	2.77	2.42	0.63
6	1732	90.9	1340	62.4	1665	94.8	83.4	15.5	9.60	1.27
8	1893	111	1717	57.8	2020	65.0	226	40.3	19.0	2.02
10	—	—	2057	71.9	2271	58.3	450	63.4	30.4	2.28

実施例 - 5

ℓ -メントール-エタノール-水系からの塩酸モルヒネの皮膚透過性に及ぼす経皮吸収促進助剤であるエタノールの濃度の影響を調べるべく、以下の表-9に示す製剤を作成し、これらの経皮吸収性を検討した。

単位: w%

表 - 9

試料 成分	本 発 明			比 較 例	
	8	1	9	6	7
塩酸モルヒネ	1	1	1	1	1
ℓ -メントール	5	5	5	5	5
エタノール	20	40	60	80	94
水	74	54	34	14	—

その結果図-5及び表-10に示すようにエタノールの濃度が20w%以上、60w%以下の時に皮膚透過性に優れることが判明した。

単位: $\mu\text{g}/\text{cm}^2$

表 - 10

経過時間	本発明 1		本発明 8		本発明 9		比較例 6		比較例 7	
	平均	偏差	平均	偏差	平均	偏差	平均	偏差	平均	偏差
2	629	20.9	45.0	4.08	15.9	2.0	0.72	0.7	0.76	0.76
4	1436	87.3	182	0.80	251	6.84	6.84	1.02	5.92	4.72
6	1732	90.9	366	18.3	688	33.6	33.6	0.13	25.8	18.6
8	1893	111	570	62.1	1106	226	104	2.90	66.6	46.3
10	—	—	942	87.4	—	—	—	—	—	—

実施例 - 6

ℓ -メントール-アルコール-水系からの塩酸モルヒネの皮膚透過性に及ぼすエタノールの代わりにイソプロピルアルコール (IPA) を採用し、この濃度の

影響を調べるべく、以下の表-11に示す製剤を作成し、これらの経皮吸収性を検討した。

単位(w%) 表-11

試料 成分	本 発 明		
	10	11	12
塩酸モルヒネ	1	1	1
ℓ-メントール	5	5	5
IPA	20	40	60
水	74	54	34

その結果図-6及び表-12に示すようにエタノールと同じようにイソプロピルアルコールの場合も濃度が20w%以上で、60w%以下の時に皮膚透過性に優れるが、濃度が濃すぎるとかえって吸収性が悪くなった。

単位: $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 表-12

経過 時間	本発明 1		本発明 10		本発明 11		本発明 12	
	平均	偏差	平均	偏差	平均	偏差	平均	偏差
2	629	20.9	229	44.4	348	31.8	3.43	2.80
4	1436	87.3	665	94.7	1663	75.3	75.8	13.0
6	1732	90.9	1073	145	2624	68.2	227	32.6
8	1893	111	1546	184	3420	64.1	432	48.5
10	—	—	1922	178	3891	40.4	696	65.6

実施例-7

ℓ-メントール-エタノール-水系からの塩酸モルヒネの皮膚透過性に及ぼす経皮吸収促進助剤のエタノールの補助として添加した水の代わりに表-13に示すようにグリセリンを混合した場合の経皮吸収性を比較検討した。

その結果図-7及び表-14に示すように水と同じようにグリセリンを用いても、経皮吸収性は維持されることが判明した。

単位 (w%) 表-13

試料 成分	本 発 明	
	1	13
塩酸モルヒネ	1	1
ℓ-メントール	5	5
エタノール	40	40
水	54	—
グリセリン	—	54

単位: $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 表-14

経過 時間	本発明 1		本発明 13	
	平均	偏差	平均	偏差
2	629	20.9	26.8	8.40
4	1436	87.3	235	76.8
6	1732	90.9	687	163
8	1893	111	1172	169
10	—	—	1568	144

実施例-8

ℓ-メントール-エタノール-水系に対する他の薬物の皮膚透過性について調査するべく、表-15に示すようなクエン酸フェンタニール (F T C)，臭化水素酸エプタゾシン (E T H)，塩酸コカイン (C C H)，塩酸モルヒネを用いた製剤を作成し、これらの経皮吸収性について検討した。

単位: w% 表-15

試料 成分	本 発 明			
	1	14	15	16
塩酸モルヒネ	1	—	—	—
FTH	—	1	—	—
ETH	—	—	1	—
CCH	—	—	—	1
ℓ-メントール	5	5	5	5
エタノール	40	40	40	40
水	54	54	54	54

その結果図-8及び表-16に示すようにℓ-メントール-エタノール-水系の場合は、いずれの薬剤の場合についても皮膚透過性に優れることが判明した。

単位: $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 表-16

経過 時間	本発明 1		本発明 14		本発明 15		本発明 16	
	平均	偏差	平均	偏差	平均	偏差	平均	偏差
2	629	20.9	570	19.5	586	61.7	495	11.2
4	1436	87.3	1539	56.4	1729	87.8	1353	13.7
6	1732	90.9	2274	66.9	2349	57.9	2018	40.4
8	1893	111	3086	122	3095	52.0	2549	14.3
10	—	—	3692	187	3691	50.7	2964	38.1

実施例 - 9

ℓ-メントール-エタノール-水系からの臭化水素酸エプタゾシンの皮膚透過性に影響を及ぼすℓ-メントールの濃度の影響を調べるべく、以下の表-17に示すような製剤を作成し、これらの経皮吸収性を検討した。

表-17 単位 (w%)

試料 成分	本 発 明		
	17	18	15
E. T. H.	1	1	1
ℓ-メントール	1	2	5
エタノール	40	40	40
水	58	57	54

その結果図-9 及び表-18に示すようにメントールの濃度が 1.0w%の以上の時に皮膚透過性に優れることが判明した。

単位 : $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 表-18

経過 時間	本発明17		本発明18		本発明15	
	平 均	偏 差	平 均	偏 差	平 均	偏 差
2	55.03	67.10	669.7	170.8	586.3	61.70
4	556.3	380.3	1638	117.0	1729	87.77
6	1264	275.4	2063	99.52	2349	57.93
8	1922	223.9	2623	36.51	3095	52.03
10	2407	170.8	3017	44.86	3691	50.61

実施例 - 10

ℓ-メントール-エタノール-水系からの臭化水素酸エプタゾシンの皮膚透過性に影響を及ぼすエタノールの濃度の影響を調べるべく、以下の表-19に示すような製剤を作成し、これらの経皮吸収性を検討した。

表-19 単位 (w%)

試料 成分	本 発 明		
	19	20	15
E. T. H.	1	1	1
ℓ-メントール	5	5	5
エタノール	10	20	40
水	84	73	54

その結果図-10及び表-19に示すようにエタノールの濃度が10w%の以上であれば皮膚透過性に優れることが判明した。

単位: $\mu\text{g}/\text{cm}^2$

表-20

経過時間	本発明19		本発明20		本発明15	
	平均	偏差	平均	偏差	平均	偏差
2	9.121	9.592	97.25	14.79	586.3	61.70
4	127.3	78.04	324.6	187.0	1729	87.77
6	393.5	207.5	1138	195.9	2349	57.93
8	755.6	303.4	1599	243.3	3095	52.03
10	1170	276.0	2152	422.4	3691	50.61

実施例-11

ℓ -メントール-エタノール-水系からの臭化水素酸エプタゾシンの皮膚透過性に影響を及ぼす臭化水素酸エプタゾシンの濃度の影響を調べるべく、以下の表-21に示すような製剤を作成し、これらの経皮吸収性を検討した。

表-21

単位(w%)

試料 成分	本 発 明		
	21	22	15
E. T. H.	0.1	5	1
ℓ -メントール	5	5	5
エタノール	40	40	40
水	54.9	50	54

その結果、図-11及び表-22に示すように臭化水素酸エプタゾシンの濃度が、0.1w%の以上であれば皮膚透過性に優れることが判明した。

単位: $\mu\text{g}/\text{cm}^2$

表-22

経過時間	本発明19		本発明20		本発明15	
	平均	偏差	平均	偏差	平均	偏差
2	53.82	2.934	1418	586.3	586.3	61.70
4	132.2	13.47	8013	328.3	1729	87.77
6	206.1	26.52	14273	549.4	2349	57.93
8	268.2	23.03	19415	193.5	3095	52.03
10	311.0	27.65	23300	913.5	3691	50.61

産業上の利用可能性

以上述べたように本発明にかかる経皮吸収促進性の製剤は、いままで香料としてか利用されていなかったモノテルペン類を経皮吸収促進剤として採用すると共に経皮吸収促進助剤として炭素数 1 ～ 5 個の低級アルコールを採用してこれらを組み合わせることにより従来では皮膚からの投与が不可能であった薬剤に関して皮膚からの投与を可能にすることができる。

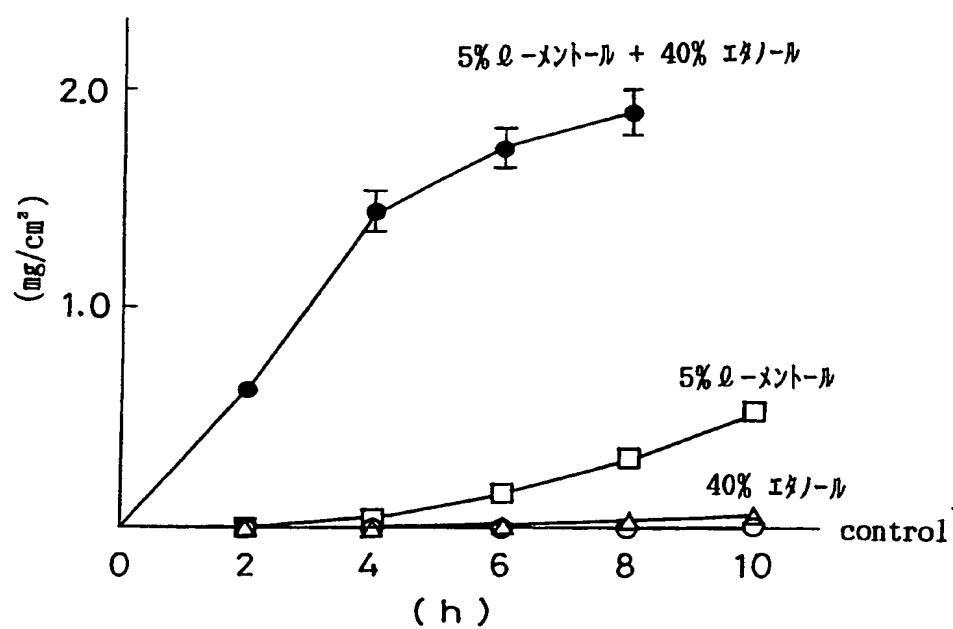
また経皮吸収させるように構成している関係から、鎮痛効果の長いものを提供することができる。

注射剤、経口剤に比べ処方が簡単であるため、在宅療法に向いていると共に、持続性も優れる。

特許請求の範囲

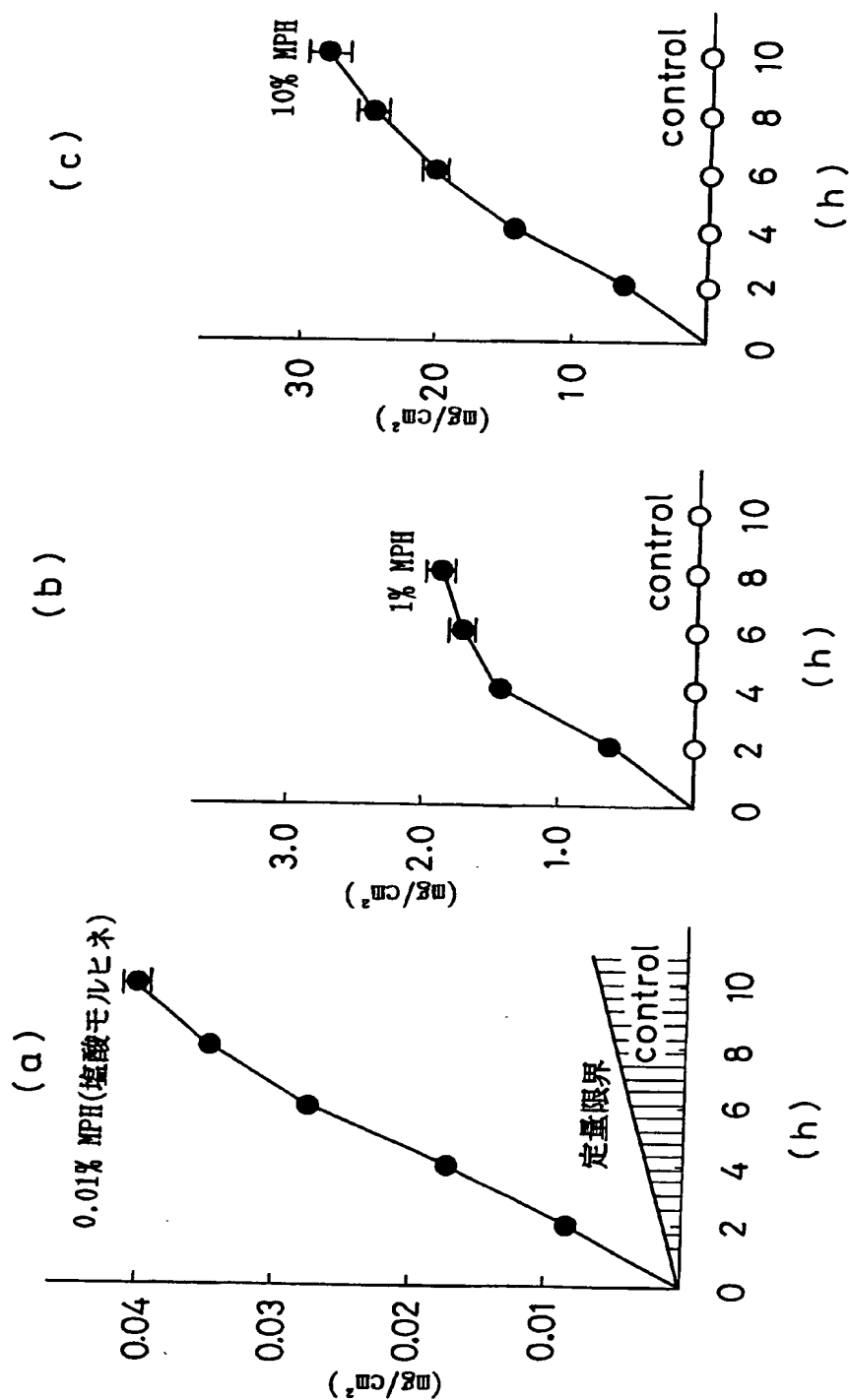
- (1) テルペン類及び／又は精油からなる経皮吸収促進剤と、炭素数が 1 ～ 5 の低級アルコールと水又は炭素数 2 ～ 5 の低級グリコール類とからなる経皮吸収促進助剤とを含有する麻薬性及び非麻薬性鎮痛剤の経皮吸収組成物。
- (2) 経皮吸収促進剤が、 ℓ -メントール，テルピネオールのようなモノテルペン類又はハッカ油，ペパーミント油のようなモノテルペン類を含む精油である請求項 1 記載の麻薬性及び非麻薬性鎮痛剤の経皮吸収組成物。
- (3) 経皮吸収促進剤が 1 ～ 20 重量％で、経皮吸収促進助剤が 10 ～ 60 重量％である請求項 1 記載の麻薬性及び非麻薬性鎮痛剤の経皮吸収組成物。
- (4) 経皮吸収促進助剤が、メチルアルコール，エチルアルコール，プロピルアルコール，ブチルアルコール，アミルアルコール，イソプロピルアルコールの炭素数 1 ～ 5 の低級アルコールのいずれか一つ又は複数を組み合わせたものである請求項 1 記載の麻薬性及び非麻薬性鎮痛剤の経皮吸収組成物。
- (5) 経皮吸収促進剤が 1 ～ 20 重量％で、経皮吸収促進助剤が 10 ～ 60 重量％である請求項 2 記載の麻薬性及び非麻薬性鎮痛剤の経皮吸収組成物。

第 1 図



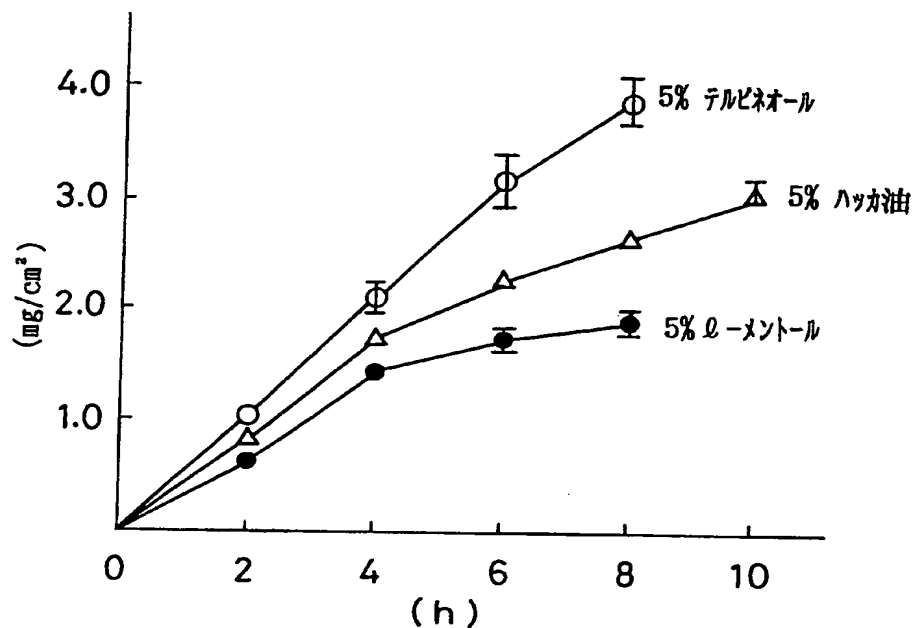
塩酸モルヒネの皮膚透過性に及ぼす l-メントールとエタノールの効果

第 2 図



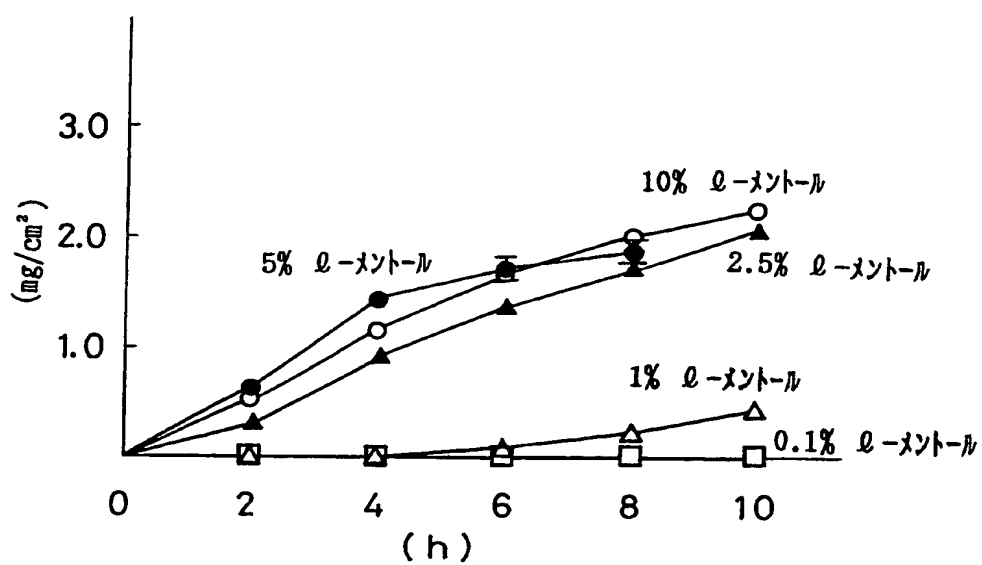
0-メメントール-水系からの塩酸モルヒネの
皮膚透過性に及ぼす塩酸モルヒネの濃度の影響

第 3 図



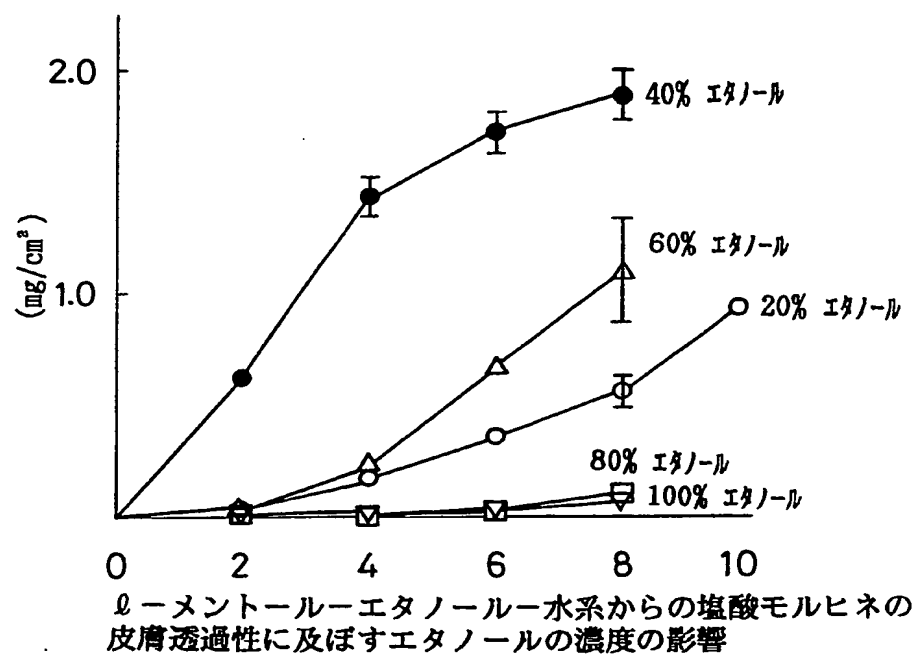
テルペン類-エタノール-水系からの塩酸モルヒネの
皮膚透過性に及ぼすテルペン類の種類の影響

第 4 図

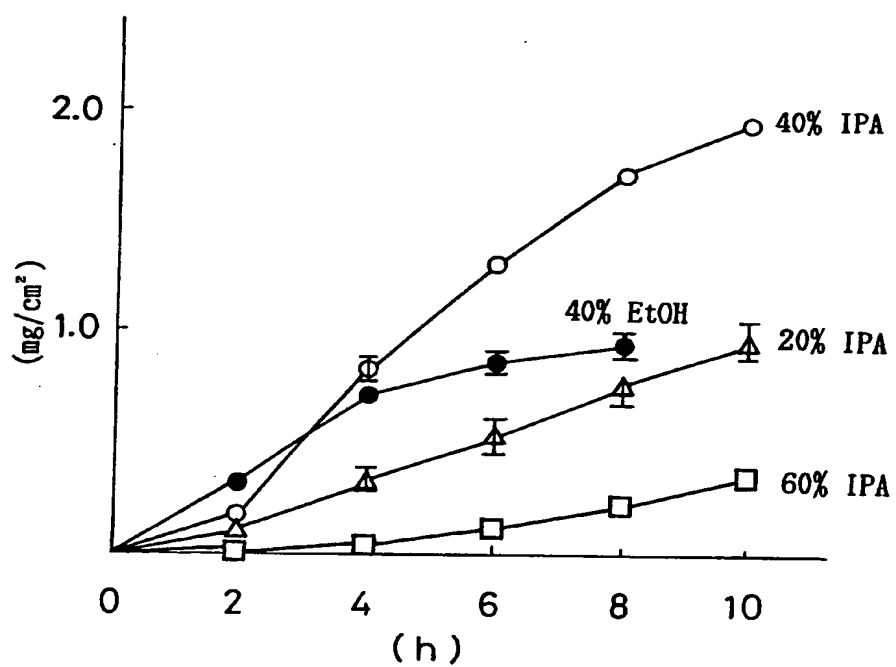


ℓ -メントール-エタノール-水系からの塩酸モルヒネの
皮膚透過性に及ぼす ℓ -メントールの濃度の影響

第 5 図

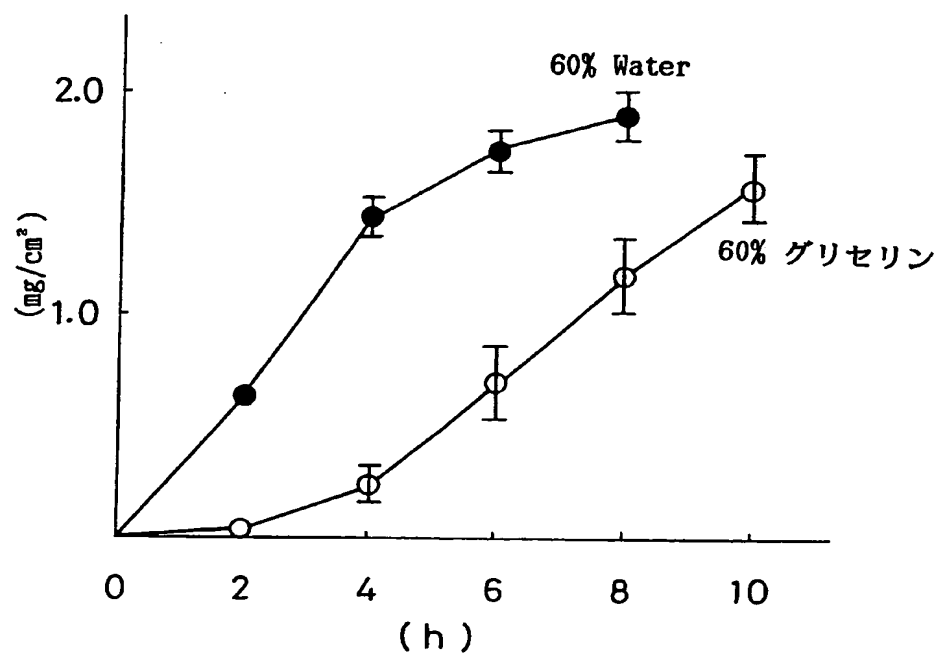


第 6 図



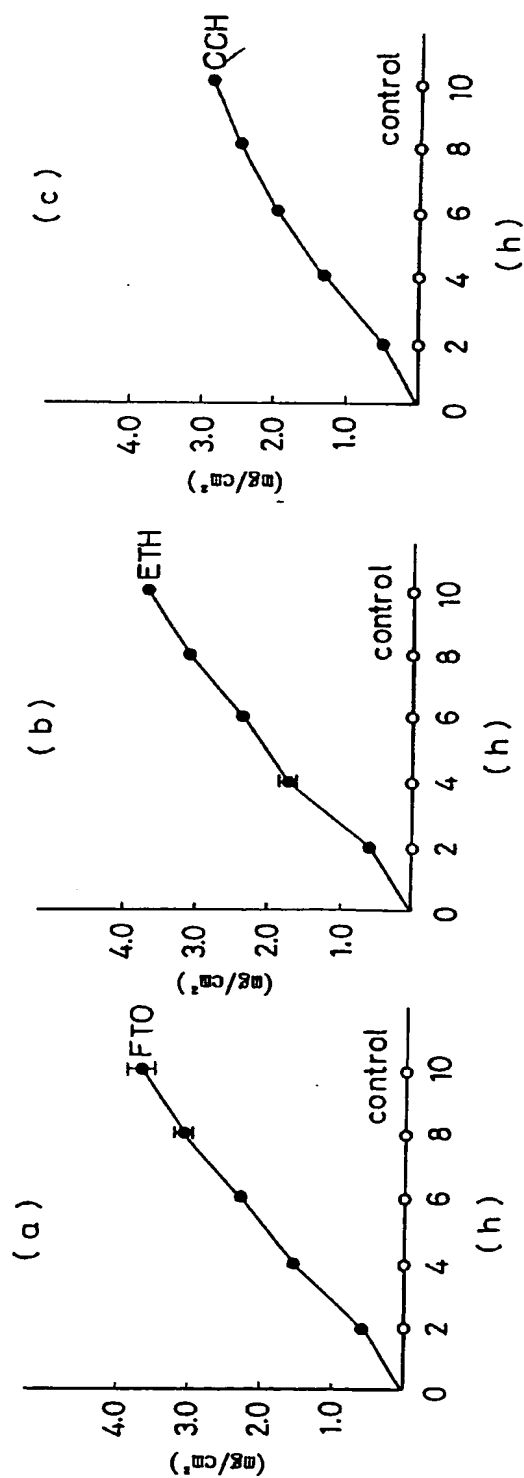
メントール-アルコール-水系からの塩酸モルヒネの
皮膚透過性に及ぼすイソプロピルアルコール(IPA)の影響

第 7 図



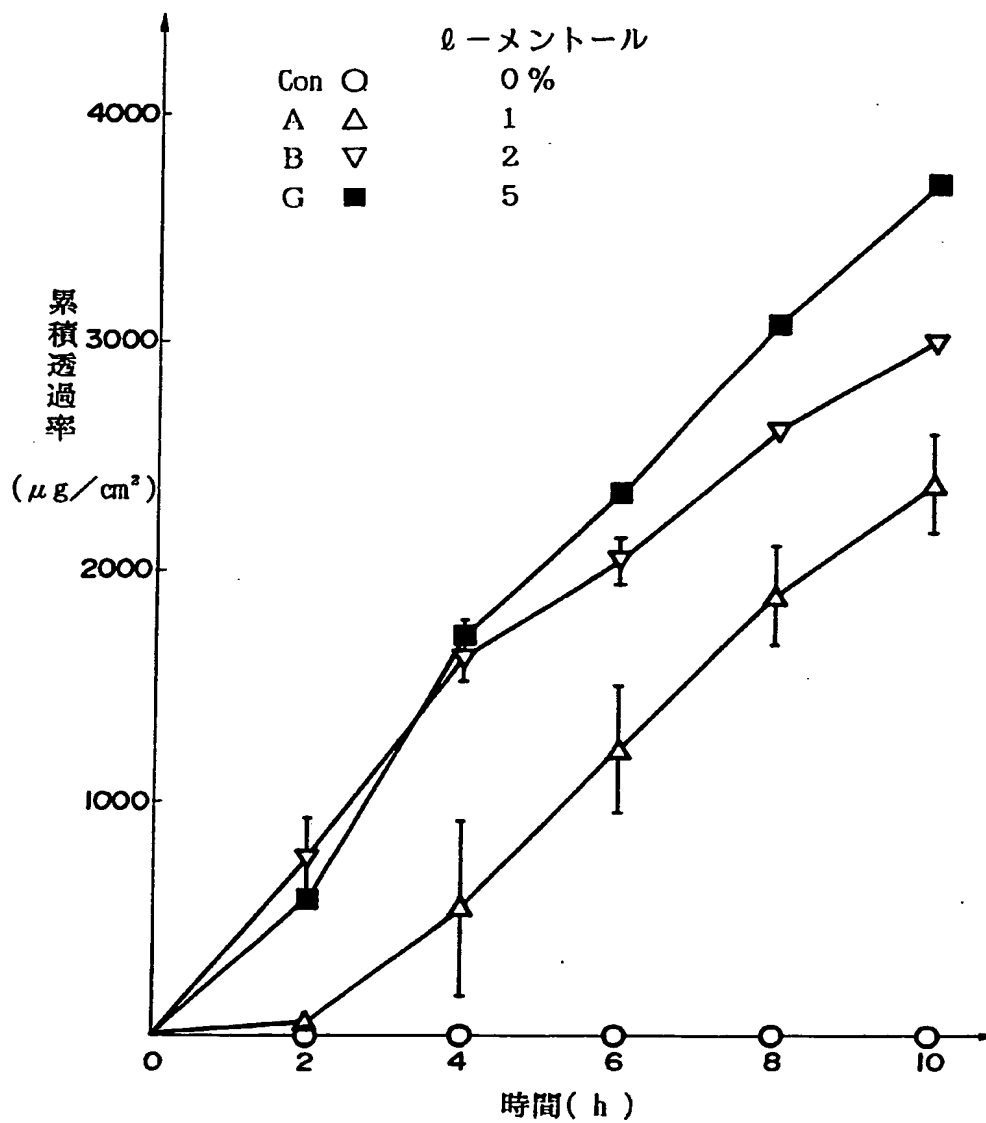
塩酸モルヒネの皮膚透過性に及ぼす α -メントール-エタノール-水系と α -メントール-エタノール-グリセリン系の比較

第 8 図

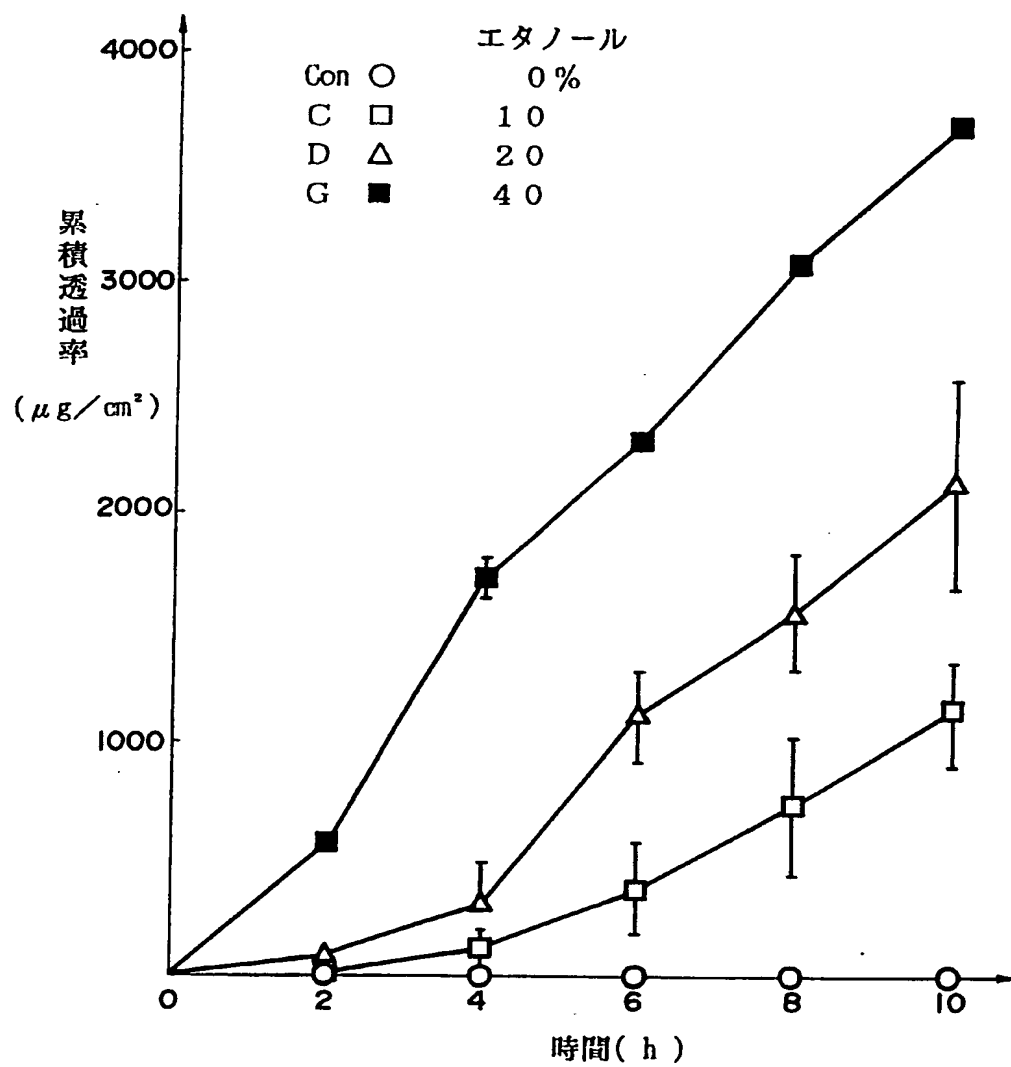


0-メントール-エタノール-水系に対する
他の薬物の皮膚透過性

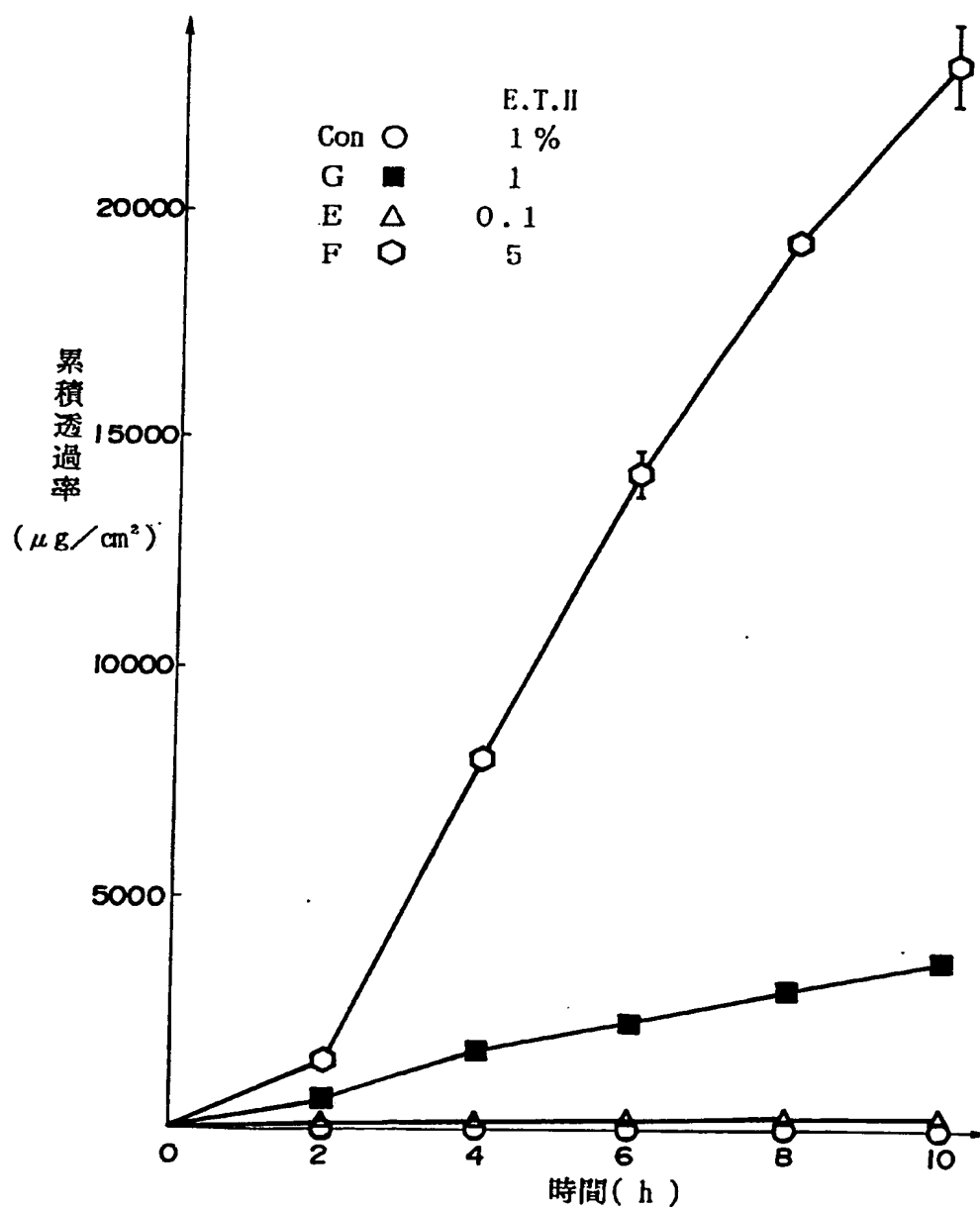
第 9 図



第 10 図



第 1 1 図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP91/00413

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ⁶		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int. Cl ⁵ A61K45/08, A61K31/485, A61K9/08, A61K47/10, A61K47/46, A61K31/55		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
IPC	A61K9/08, A61K31/485, A61K45/08	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹		
Category ¹⁰	Citation of Document, ¹¹ with Indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
X	JP, A, 57-206610 (Lion Corp.), December 18, 1982 (18. 12. 82), (Family: none)	1-5
X	JP, A, 57-062221 (Lion Corp.), April 15, 1982 (15. 04. 82), (Family: none)	1-5
X	JP, A, 62-033116 (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc., Nissan Chemical Industries, Ltd.), February 13, 1987 (13. 02. 87)	1-5
Y	JP, A, 61-012614 (Lion Corp.), January 21, 1986 (21. 01. 86), (Family: none)	1-5
A	EP, A, 162239 (KAO CORP.), November 27, 1985 (27. 11. 85), & JP, A, 60-224638 & US, A, 4859696	1-5
Y	JP, A, 56-036411 (Sumitomo Chemical Co., Ltd.),	1-5
<p>¹⁰ Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
June 4, 1991 (04. 06. 91)	June 17, 1991 (17. 06. 91)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
Japanese Patent Office		

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET		
	April 9, 1981 (09. 04. 81), (Family: none)	
Y	JP, A, 59-139325 (Nissan Chemical Industries, Ltd.), August 10, 1984 (10. 08. 84), (Family: none)	1-5
Y	GB, A, 2203041 (LEAD CHEMICAL CO.), October 12, 1988 (12. 10. 88), & JP, A, 63-227524	1-5
A	DE, A, 2631947 (BAYER AG), January 19, 1978 (19. 01. 78),	1-5

☐ V. OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE ¹

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. ☐ Claim numbers because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claim numbers because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claim numbers because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

☐ VI. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING ²

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.

2. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:

3. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:

4. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

Y	& BE, A, 856811 & JP, A, 53-012415 & FR, A, 2358162 & GB, A, 1578541, AT, A, 7705134 EP, A, 171742 (DU PONT DE NEMOURS CO.), February 19, 1986 (19. 02. 86), & AU, A, 8545905 & JP, A, 61-083116 Lower right column, page 8, lower left column, page 9 & US, A, 4626539	1-5
---	---	-----

V. ☐ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE ¹

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. ☐ Claim numbers , because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claim numbers , because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claim numbers , because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

VI. ☐ OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING ²

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.
2. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:
3. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:
4. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号PCT/JP 91/00413

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC) Int. Cl. ⁸ A 61K 45/08, A 61K 31/485, A 61K 9/08, A 61K 47/10, A 61K 47/46, A 61K 31/55		
II. 国際調査を行った分野		
調査を行った最小限資料		
分類体系	分類記号	
IPO	A 61K 9/08, A 61K 31/485, A 61K 45/08	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
X	JP, A, 57-206610 (ライオン株式会社), 18. 12月. 1982 (18. 12. 82), (ファミリーなし)	1-5
X	JP, A, 57-062221 (ライオン株式会社), 15. 4月. 1982 (15. 04. 82), (ファミリーなし)	1-5
X	JP, A, 62-033116 (久光製薬株式会社, 日産化学工業株式会社), 13. 2月. 1987 (13. 02. 87)	1-5
Y	JP, A, 61-012614 (ライオン株式会社), 21. 1月. 1986 (21. 01. 86), (ファミリーなし)	1-5
A	EP, A, 162239 (KAO CORP.), 27. 11月. 1985 (27. 11. 85), & JP, A, 60-224638 & US, A, 4859696	1-5
<p>*引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&」 同一パテントファミリーの文献</p>		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
04. 06. 91	17.06.91	
国際調査機関	権限のある職員	4, C, 9, 0, 5, 1
日本国特許庁 (ISA/JP)	特許庁審査官	佐 伯 とも子 ®

第2ページから続く情報

(国 籍 の 続 き)		
Y	JP, A. 56-036411 (住友化学工業株式会社), 9. 4月. 1981 (09. 04. 81), (ファミリーなし)	1-5
Y	JP, A. 59-139325 (日産化学工業株式会社), 10. 8月. 1984 (10. 08. 84), (ファミリーなし)	1-5
Y	GB, A. 2203041 (LEAD CHEMICAL CO), 12. 10月. 1988 (12. 10. 88), & JP, A. 63-227524	1-5

V. 一部の請求の範囲について国際調査を行わないときの意見

次の請求の範囲については特許協力条約に基づく国際出願等に関する法律第8条第3項の規定によりこの国際調査報告を作成しない。その理由は、次のとおりである。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、国際調査をすることを要しない事項を内容とするものである。

2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有効な国際調査をすることができる程度にまで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。

3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲でありかつ PCT 規則 6.4(a)第2文の規定に従って起草されていない。

VI. 発明の単一性の要件を満たしていないときの意見

次に述べるようにこの国際出願には二以上の発明が含まれている。

1. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されたので、この国際調査報告は、国際出願のすべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に一部分しか納付されなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付があった発明に係る次の請求の範囲について作成した。
請求の範囲 _____

3. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲に最初に記載された発明に係る次の請求の範囲について作成した。
請求の範囲 _____

4. ☐ 追加して納付すべき手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加して納付すべき手数料の納付を命じなかった。

追加手数料異議の申立てに関する注意

☐ 追加して納付すべき手数料の納付と同時に、追加手数料異議の申立てがされた。

☐ 追加して納付すべき手数料の納付に際し、追加手数料異議の申立てがされなかった。

III. 関連する技術に関する文献 (第2ページからの続き)		
引用文献の カテゴリー	引用文献名及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
A	DE, A, 2631947 (BAYER AG), 19. 1月. 1978 (19. 01. 78), &BE, A, 856811 &JP, A, 53-012415 &FR, A, 2358162 &GB, A, 1578541, AT, A, 7705134	1-5
Y	EP, A, 171742 (DU PONT DE NEMOURS CO), 19. 2月. 1986 (19. 02. 86), &AU, A, 8545905 &JP, A, 61-083116 該公報 P 8 右下欄, P 9 左下欄 &US, A, 4626539	1-5